INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°84

BUSCA REALIZADA EM 31 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 12 ARTIGOS E 6 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ DIVERSOS PAÍSES

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 26 vacinas em fase clínica e 139 em fase pré-clínica, 165 candidatas a vacinas no total. As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina ChAdOx1-S, da University of Oxford/ AstraZeneca, a Inativada da chinesa SINOVAC, a Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; a Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; a mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; vacina de Proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences; As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; Vacina de DNA plasmidial + adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; Vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; Vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; Vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; Vacina Ad26COVS1 da Janssen Pharmaceutical Companies; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; Vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; Vacina de mRNA da Arturus/Duke-NUS; As seguintes vacinas estão em fase 1: Vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; Vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; Vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante AdvaxTM da Vaxine Pty Ltd/Medytox; Vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; Vacina de mRNA da Curevac; vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech; Vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicago Inc.; e por fim, a Vacina S-2P protein + CpG 1018 da Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ ESPANHA

Trata-se de um estudo aberto, randomizado por *cluster*, onde os pesquisadores investigaram a eficácia e segurança da hidroxicloroquina (HCQ) na prevenção da infecção por SARS CoV-2 em pessoas que foram expostas a um caso confirmado (por RT-PCR) de COVID-19. Segundo os autores,

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

os participantes foram divididos em 2 grupos, e randomizados para receber terapia com HCQ (800 mg no dia 1, seguidos por 400 mg/dia, por 6 dias) (grupo intervenção), ou receber apenas terapia padrão (grupo controle). O desfecho primário avaliado foi a presença de COVID-19 sintomática, confirmada por RT-PCR, em 14 dias. O desfecho secundário foi a infecção por SARS-CoV-2, sintomatologicamente compatível ou com resultado positivo para RT-PCR, independentemente dos sintomas. Os eventos adversos (EAs) foram avaliados em até 28 dias. A análise incluiu 2.314 pessoas saudáveis identificadas entre 17 de março e 28 de abril de 2020. Um total de 1.198 participantes foram aleatoriamente alocados aos cuidados usuais, enquanto que 1.116 receberam terapia com HCQ. Como resultados, os autores informaram que não houve diferença significativa no desfecho primário da doença de Covid-19, confirmada por PCR (tratamento usual de 6,2% *vs.* HCQ de 5,7%; razão de risco 0,89 [IC95% 0,54-1,46]), nem evidência de efeitos benéficos na prevenção da transmissão do SARS-CoV-2 (17,8% dos cuidados usuais *vs.* 18,7% do HCQ). A incidência de EAs foi maior no grupo que recebeu HCQ, quando comparada ao grupo controle (5,9% dos cuidados usuais versus 51,6% da HCQ), mas nenhum EA grave relacionado ao tratamento foi relatado. Diante dos achados, os autores concluíram que a terapia pós-exposição com HCQ não preveniu a doença nem a infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos saudáveis expostos a um caso positivo de COVID-19. Por fim, os autores informam que tais resultados não apoiam o uso da HCQ como profilaxia pós-exposição para Covid-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado. 1) Geração da sequência aleatória: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto); 2) Ocultação de alocação: foi utilizado um processo aberto de randomização (alto risco de viés); 3) Cegamento de participantes e profissionais: o estudo teve cegamento incompleto (apenas técnicos de laboratório que realizaram análises de RT-PCR eram cegos), mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento (baixo risco de viés); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: não está claro se os avaliadores foram cegos para os desfechos (risco de viés incerto); 5) Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés); 6) Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados (baixo risco de viés); 7) Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés).

IMUNOGLOBULINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de um ensaio clínico controlado randomizado, aberto, realizado em dois centros hospitalares cujo objetivo foi avaliar prospectivamente a adição de imunoglobulina intravenosa (IVIG) ao tratamento padrão para adultos com hipoxemia moderada a grave secundária à COVID-19. Foram incluídos adultos (> 18 anos) com infecção por COVID-19 confirmada por RT-PCR, apresentando hipóxia

moderada a grave (sPO2 < 96% em > 4 litros de 2 por cânula nasal), mas não em ventilação mecânica. Os indivíduos foram randomizados 1: 1 para receber prospectivamente tratamento padrão (SOC) mais imunoglobulina intravenosa (IVIG) 0,5 g/kg/dia x 3 dias com metilprednisolona 40 mg, 30 minutos antes da infusão versus SOC sozinho. O SOC consistia em receber qualquer tratamento que não fosse parte de um ensaio clínico randomizado. Os desfechos foram: i) falha respiratória que requer recebimento de ventilação; ii) morte por causas não respiratórias antes do recebimento de ventilação mecânica. Se o sujeito progredisse para ventilação mecânica, era permitido o recebimento de agentes *off label* e/ou a inclusão em outros ensaios clínicos. O curso hospitalar do sujeito foi seguido até a alta hospitalar ou por 30 dias no hospital após a inclusão, o que ocorrer primeiro. Trinta e três pacientes foram incluídos, sendo 16 indivíduos que receberam IVIG mais SOC e 17 SOC sozinhos. A idade média foi de 51 anos para o SOC e 58 anos para o IVIG. Os escores do APACHE II e os índices de comorbidade de Charlson foram semelhantes para IVIG e SOC (mediana 7,5 *vs.* 7 e 2 para ambos, respectivamente). Sete participantes do SOC versus 2 do IVIG necessitaram de ventilação mecânica (p = 0,12, teste exato de Fisher). Entre os indivíduos com gradiente alvéolo-arterial > 200 mmHg na inclusão, o grupo IVIG mostrou: i) uma menor taxa de progressão para a necessidade de ventilação mecânica (2/14 *vs.* 7/12, p = 0,038 teste exato de Fisher); ii) menor média de tempo de hospitalização (11 *vs.* 19 dias, p = 0,01 Mann Whitney U); iii) menor tempo médio de permanência na UTI (2,5 *vs.* 12,5 dias, p = 0,006 Mann Whitey U); e iv) maior melhora na PaO_2/FiO_2 em 7 dias comparado ao SOC (mediana [intervalo] mudança desde o momento da inclusão +131 [+35 a +330] *vs.* +44,5 [-115 a +157], p = 0,01, teste de Mann Whitney-U). Os autores concluíram que o uso de IVIG melhorou significativamente a hipóxia e reduziu o tempo de hospitalização e progressão para ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 com gradiente com gradiente alvéolo-arterial > 200 mm Hg.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés alto. 1) Geração da sequência aleatória: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 2) Ocultação de alocação: foi utilizado um processo aberto de randomização (alto risco de viés); 3) Cegamento de participantes e profissionais: o estudo não foi cego para participantes e profissionais (alto risco de viés); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: o estudo não foi cego para avaliadores de desfechos (alto risco de viés); 5) Desfechos incompletos: não há menção sobre perda de dados (risco de viés incerto); 6) Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo não está disponível para compreender melhor quais os objetivos do estudo e quais os desfechos necessários para atingi-los (risco de viés incerto); 7) Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo, ausência de referência de um protocolo; o uso da metilprednisolona para mitigar os efeitos da infusão pode ter influenciado nos desfechos clínicos dos pacientes. Outras medicações que não estivessem sendo avaliadas poderiam ser usadas, assim, não foi possível saber se medicações, que ainda são experimentais para COVID-19, foram utilizadas (alto risco de viés).

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL

ITOLIZUMABE

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO (QUASI-EXPERIMENTAL) \ *CUBA*

Neste estudo, os autores descrevem as características clínicas e os resultados do tratamento de 19 pacientes idosos tratados com itolizumabe em combinação com terapias antivirais, e comparam esses resultados com um grupo controle de uma coorte retrospectiva, na qual os pacientes possuíam características semelhantes. O itolizumabe é um anticorpo monoclonal antagonista do domínio de membrana 6 de Linfócitos T humanos (CD6), cujo mecanismo de ação reduz a expressão de proteínas intracelulares e inibe a proliferação de Linfócitos T. Assim, 19 participantes com diagnóstico confirmado para COVID-19 e internados em diferentes hospitais de Cuba foram incluídos em um ensaio clínico aberto, multicêntrico e de acesso expandido (RPCEC00000311(VICTORIA)). Os pacientes receberam uma primeira dose de itolizumab 200 mg, IV (100%), e alguns pacientes receberam uma segunda dose de 200 mg (89,5%), considerando sua evolução clínica e os critérios médicos. A mediana de idade dos pacientes que compuseram este ensaio clínico foi de 79 anos, todos com doenças crônicas preexistentes. À admissão, 42,1% desses idosos necessitaram de oxigenoterapia devido ao agravamento da função respiratória. Além disso, 52,6% apresentaram febre, 47,3% tinham tosse e 42,1% apresentaram sinais e sintomas de desidratação. Outros sintomas incluíram dispneia (36,8%) e diarreia (26,3%). Quanto à gravidade da doença, estes foram classificados como pacientes moderadamente doentes. Assim que confirmado o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2, todos os pacientes receberam o tratamento padrão com lopinavir/ritonavir, 94,7% receberam cloroquina, 68,4% receberam interferon 2B e 89,5% receberam heparina de baixo peso molecular (HBPM). Além disso, 63,2% receberam vitaminas e 31,6% antibióticos (posologias não descritas). Neste grupo de intervenção, 94,7% dos pacientes receberam alta, com mediana de internação de 13 dias, variando de 3 a 40 dias. Após 7 dias de tratamento com itolizumabe, apenas dois pacientes necessitaram de oxigenoterapia (10,5%) (42,1% *vs* 10,5%, p = 0,031, teste do x2 (McNemar)). Quanto aos níveis de IL-6 circulantes, não houve diferença significativa entre antes e depois do tratamento com itolizumab. Os autores, então, comparam esses resultados com os dados da evolução clínica de pacientes que participaram de outra coorte e que tiveram condições clínicas e de tratamento semelhantes ao grupo tratado com itolizumab. Os resultados desta comparação mostraram que a cada três pacientes tratados com itolizumabe, uma admissão na UTI foi prevenida (p = 0,042). Além disso, os autores reportaram que o tratamento com o itolizumab está associado a uma redução de 10 vezes do risco de morte (1/0,10 = 10). Ademais, a cada três pacientes moderadamente doentes tratados com itolizumabe, uma morte foi evitada (p = 0,020). Em conclusão, os pesquisadores afirmam que o uso oportuno de itolizumabe, em combinação com outras terapias antivirais e anticoagulantes, está associado a uma redução do agravamento e mortalidade da COVID-19.[4]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 5 de 9 critérios foram atendidos. Alguns pontos fracos foram encontrados e que podem gerar incertezas da relação causal entre o tratamento com itolizumab e os desfechos encontrados. Apesar dos autores relatarem semelhanças entre os grupos tratado e controle, os dados demográficos, histórico de doenças, parâmetros clínicos, entre outras características, não foram descritos, impossibilitando a verificação da semelhança entre os grupos. O único desfecho que possui mensuração dos resultados antes e depois da intervenção foi a quantificação de IL-6 circulante, o qual não possuiu diferença significativa. Ademais, os autores informam que o acompanhamento dos pacientes fora incompleto e as diferenças entre os grupos, em termos de acompanhamento, não foram descritas. Ainda, não ficaram claros se os desfechos do grupo controle foram mensurados da mesma forma como foram para o grupo tratado.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *TURQUIA*

O objetivo do artigo foi descrever a eficácia e o uso ideal, com o apoio de observações clínicas, laboratoriais e radiológicas, de tocilizumabe (TCZ) para o tratamento de COVID-19. Todos os pacientes positivos para SARS-CoV-2, que fizeram uso de TCZ e que foram atendidos no American Hospital ou no Koc University Hospital, de Istambul-Turkia, foram recrutados entre 10 de março a 14 de abril de 2020. Uma tomografia computadorizada do tórax foi feita no momento de admissão hospitalar e, também, quando necessário suporte de oxigênio. Sete dias após o início do tratamento com TCZ, uma outra TC foi realizada. O curso da doença foi agrupado em grave ou crítico, de acordo com avaliações clínicas, laboratoriais e radiológicas. As características dos casos graves foram: dificuldade respiratória (≥ 30 respirações/min) ou saturação de oxigênio ≤ 93% ou pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2)/fração de oxigênio inspirado (FiO_2) ≤ 300 mmHg. As características dos casos críticos foram: insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica ou choque ou falha de órgãos que requerem UTI. Todos receberam hidroxicloroquina, associada ou não à azitromicina na admissão. O favipiravir foi usado como alternativa em caso de progressão da doença. O TCZ foi iniciado sob suspeita de tempestade de citocinas, avaliando a progressão radiológica, a necessidade de suporte de oxigênio, PCR, IL-6, procalcitonina, LDH, ferritina, nível do dímero D, leucócitos, linfócitos e plaquetas. A dose inicial de TCZ foi de 8 mg/kg, repetindo-se a dose 12 horas depois, caso necessário. No total, 43 pacientes foram incluídos no estudo, com idade mediana de 64 (min-máx: 27-94), sendo 70% do sexo masculino. Seis (14%) pacientes tiveram desfechos fatais. Além disso, os pesquisadores relataram que a duração mediana do suporte de oxigênio antes do início da TCZ foi menor no grupo de pacientes graves do que no grupo de pacientes críticos (1 x 4 dias, $p < 0,001$). Apenas 3 casos de 21 (14%) que receberam TCZ na enfermaria foram transferidos para a UTI, e nenhum deles morreu. Os níveis de IL-6, PCR, ferritina, dímero-D e procalcitonina foram significativamente mais baixos no grupo de casos graves do que no grupo de casos críticos ($p = 0,025$, $p = 0,002$, $p = 0,008$, $p = 0,002$ e $p = 0,001$, respectivamente). Uma melhora radiológica foi observada em casos graves no sétimo dia

de tratamento com TCZ. Também foi detectada infecção bacteriana secundária em 41% dos casos críticos, mas nenhum foi grave. Os autores concluem que o uso precoce de TCZ na infecção por COVID-19 é benéfico para a sobrevivência, tempo de hospitalização e duração do suporte de oxigênio. Ademais, recomendam que a administração de TCZ seja baseada no aumento da necessidade de suporte de oxigênio, progressão na tomografia computadorizada do tórax e elevação de marcadores de inflamação, incluindo IL-6, PCR, ferritina e D-dímero e diminuição na porcentagem de linfócitos.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JCI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o artigo contempla 8 dos 11 critérios listados. Apesar de mencionarem que, trata-se de um estudo observacional retrospectivo e, por isso, apresenta limitações, os autores não citam todos os fatores de confusão que podem ter inferido nos resultados, como o uso de outras drogas (HCQ, azitromicina e favipiravir), em especial o favipiravir que foi administrado somente em pacientes críticos. Apesar disso, os autores reforçam a necessidade de realização de estudos clínicos randomizados para conclusões definitivas. Mencionam, ainda, que os efeitos adversos relacionados ao uso de TCZ, incluindo infecções secundárias, devem ser detalhadas em estudos futuros.

BEVACIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA, ITÁLIA E SUÉCIA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 52 pacientes diagnosticados com COVID-19, dos quais 26 receberam tratamento padrão mais bevacizumabe (BVZ) e 26, apenas tratamento padrão. A mediana de idade dos grupos BVZ e controle foram de 62 (IQR 55–66) anos e 65 (58–72) anos, p = 0,131. Homens foram maioria nos dois grupos, correspondendo a 77% dos pacientes do grupo BVZ e 69% do grupo controle, p = 0,534. Comorbidades, como doenças cardíacas, hipertensão e diabetes, estavam presentes em 24 dos 26 pacientes do grupo BVZ e em 14 dos 26 pacientes do grupo controle. Comparado com o grupo controle, os pacientes tratados com BVZ apresentaram melhores status de suporte de oxigênio (controle, 62% *vs.* BVZ, 92%) e a taxa de alta hospitalar (controle, 46% *vs.* BVZ, 65%) em 28 dias. Os pacientes tratados com BVZ também mostraram menos piora clínica em relação ao grupo controle (controle, 19% *vs.* BVZ, 0%). Além disso, o tratamento com BVZ reduziu significativamente a duração do suporte de oxigênio (controle, mediana 20 [IQR 14-28] dias *vs.* BVZ, mediana 9 [IQR 5–19] dias, p = 0,003). Os autores concluíram que o tratamento com BVZ mais o tratamento padrão foi altamente benéfico para os pacientes com COVID-19 grave, mas que sua eficácia clínica deve ser avaliada por ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não detectaram fatores de confusão no estudo. Uma importante limitação é o pequeno tamanho amostral. Vale ressaltar que esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

TOCILIZUMABE, SARILUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

O estudo teve como objetivo determinar o momento ideal da administração de inibidores do receptor de interleucina-6 (IL6ri) para a COVID-19 com hipoxemia. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: aqueles com necessidade de ≤ 45% de fração de oxigênio inspirado (FiO_2) (estágio IIB) e aqueles com > 45% de FiO_2 (estágio III) no momento da administração de IL6ri. Os desfechos avaliados foram mortalidade por todas as causas, alta hospitalar e extubação. O tocilizumabe foi administrado como uma infusão intravenosa única de 8 mg/Kg. Devido a baixos estoques dessa medicação, a dose foi reduzida para 400 mg dose única ou sarilumabe em dose única de 200 mg. Os pacientes também foram tratados com hidroxicloroquina (400 mg 2x/dia por um dia, depois 200 mg 2x/dia por quatro dias) e azitromicina (500 mg no primeiro dia e 250 mg/dia durante quatro dias). Colchicina também foi disponibilizada como tratamento inicial. Após avaliação de prontuários, foram incluídos 255 pacientes com SARS-COV-2 confirmado, que receberam tocilizumabe ou sarilumabe com 106 e 149 tratados nos estágios IIB e III, respectivamente. A mediana de idade dos 255 pacientes foi de 59 anos (intervalo interquartil (IQR): 47–70) e eram predominantemente do sexo masculino (63,1%). Não houve diferenças significativas nos dados demográficos ou comorbidades entre os grupos estágio IIB e III. No geral, 218 (85,5%) pacientes receberam alta com vida. A taxa de alta foi maior no grupo estágio IIB em comparação ao grupo estágio III após ajuste para idade, obesidade, período de atendimento, PCR, necessidade de ventilação mecânica e cuidados na UTI antes da administração do medicamento (aHR: 2,04; IC95% : 1,53–2,73). O tempo total médio de hospitalização foi de 12,9 (IC95%: 11,7–14,1) dias. Um total de 68 (26,7%) pacientes necessitou de ventilação mecânica; destes, 44 pacientes foram intubados por mais de 24 horas após receberem IL6ri. A taxa de intubação por mais de 24 horas após a administração de IL6ri foi menor no grupo estágio IIB em comparação com o grupo estágio III após contabilizar idade, obesidade, período de atendimento e PCR (aHR para o grupo estágio IIB em comparação ao grupo estágio III: 0,20; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,07–0,60). Dos 255 pacientes, 34 (13,3%) tiveram infecções bacterianas secundárias ≥ 48 horas após receberem um dos IL6ri. Quatro (11,8%) deles evoluíram para óbito. Os pacientes tratados no estágio IIB apresentaram menor mortalidade que o grupo no estágio III (razão de risco ajustada [aHR]: 0,24; intervalo de confiança de 95% [IC] 0,08–0,74). Os autores concluem que a administração de IL6ri antes da necessidade de mais de 45% de FiO_2 foi associada a melhores desfechos para a COVID-19. Isso pode orientar futuros ensaios clínicos randomizados.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o artigo contempla 4 dos 11 critérios listados. Como essa coorte não tem grupo controle, os critérios referentes a se os grupos eram comparáveis e se a exposição foi mensurada da mesma forma entre os grupos não foram atendidos. Ademais, o relato não traz informações se fatores de confusão foram identificados e como se lidou com eles. O tempo de acompanhamento não foi suficiente para verificar os desfechos de todos os incluídos no período proposto. Os autores informaram que existiram dados faltantes e que esses não foram incluídos na análise estatística, porém esse fato pode alterar os resultados. A dose do tratamento foi modificada ao longo do estudo (primeiramente a dose era de tocilizumabe 800 mg dose única e, depois passou a ser 400 mg dose única), além de terem utilizados outro inibidor de IL-6. Por fim, também foram utilizadas outras medicações que ainda são consideradas experimentais para COVID-19 e que podem influenciar nos desfechos dos pacientes.

REMDESIVIR

ESTUDO TRANSVERSAL \ *FRANÇA*

Trata-se de um estudo de farmacovigilância onde os pesquisadores avaliaram o risco potencial de distúrbios hepáticos relacionados ao uso do antiviral remdesivir (RDV) em pacientes com COVID-19, quando comparado a outros medicamentos. Para tal, os autores analisaram dados registrados na plataforma VigiBase, o banco de dados de relatórios de segurança de casos individuais da Organização Mundial da Saúde. Foram considerados apenas relatos de pacientes com COVID-19 registrados até 15 de junho de 2020. Foi realizada análise de proporcionalidade para avaliar um risco potencial aumentado de relatar distúrbios hepáticos com RDV, em comparação com outros medicamentos prescritos para pacientes com COVID-19. O risco de distúrbios hepáticos foi calculado usando o ROR (*Reporting Odds Ratio*) com seu intervalo de confiança de 95% (IC). Foram encontrados 387 relatos com RDV registrados no VigiBase e dentre eles, 130 efeitos adversos hepáticos foram relatados (34%). Os relatórios foram originários dos EUA (87) e da Europa (43), envolvendo principalmente homens (81,62%), com idade média de 54,9 anos (minimo 2, máximo 92). A duração do tratamento com RDV variou entre 1 dia (15 interrupções por efeitos adversos graves) e 11 dias, com duração média de 3,8 dias. Na maioria dos casos (122,94%), o RDV foi o único medicamento suspeito. A maioria dos casos foi grave (94, 72%) (ou seja, resultou em hospitalização ou prolongamento da internação). O tempo médio para iniciar distúrbios hepáticos foi de 5,4 dias. As enzimas hepáticas aumentadas foram as reações adversas medicamentosas mais frequentes relatadas (114,88%) envolvendo as transaminases hepáticas (aspartato transaminase e alanina transaminase) em 79 casos (61%) e bilirrubina em 4 casos (3%). Outros casos foram relatados como insuficiência hepática ou hepatite. Comparado à hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir ou tocilizumabe, o uso de RDV foi associado a um risco aumentado de relatar distúrbios hepáticos (ROR 1,94; IC 95% 1,54–2,45). Quando as análises foram restritas aos usuários de tocilizumabe (grupo de referência), o ROR permaneceu significativo (1,60, IC 95% 1,13–2,27). Segundo os autores, estes achados corroboram com as observações feitas durante o desenvolvimento clínico do RDV, e sugerem um risco aumentado de comprometimento hepático com este fármaco, em comparação com outros medicamentos. Por fim, alertam que, dadas as recomendações recentes da FDA e da EMA para o uso de RDV em pacientes com COVID-19, os médicos devem estar cientes dessa possível associação e devem realizar monitoramento hepático ao prescrever este medicamento.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, o estudo contempla 4 dos 8 critérios listados. Os critérios de inclusão não foram claramente definidos; o cenário e os casos incluídos no estudo não foram descritos em detalhes; o único fator de confusão considerado nas análises foi o uso do tocilizumabe. Outros fatores de confusão, como medicações concomitantes, comorbidades, idade, sexo, características clínicas basais, ou severidade da COVID-19 não foram considerados, o que pode se caracterizar uma importante fonte de viés do estudo.

REMDESIVIR

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Os autores descrevem padrões de toxicidade hepática em 5 pacientes com COVID-19 tratados com remdesivir em UTI na Itália, durante março e abril de 2020. Os cinco primeiros pacientes fizeram parte de um programa de uso compassivo de remdesivir e preencheram os critérios de elegibilidade (ventilação mecânica invasiva, sem falência de vários órgãos, sem necessidade de vasopressores, níveis de ALT < 5 x ULN, depuração de creatinina > 30 mL/min). O remdesivir foi administrado por via intravenosa como uma dose de 200 mg, seguida por 100 mg por dia durante 1 h por até 9 dias. Todos os pacientes haviam sido tratados previamente com lopinavir/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia). Antes e durante o tratamento com remdesivir, 4 de 5 pacientes também receberam hidroxicloroquina (200 mg duas vezes ao dia). Nenhum dos 5 pacientes tratados tinha histórico prévio de doença hepática, obesidade visceral, hepatite viral, medicação hepatotóxica prévia ou ingestão de álcool. A ultrassonografia hepática não mostrou sinais de doença hepática avançada. Os pacientes 1 e 2 tinham histórico de hipertensão e asma, respectivamente. Comparou-se os níveis medianos de ALT e AST entre pacientes tratados com remdesivir e 5 pacientes com COVID-19 que foram tratados na UTI com o mesmo esquema de LPV/r e HCQ, mas sem remdesivir. Ocorreu aumento da bilirrubina em 4 de 5 pacientes tratados com LPV/r. Por outro lado, a mudança para remdesivir traduziu-se em uma rápida redução de bilirrubina e um aumento significativo de AST/ALT no terceiro dia de terapia em 4 de 5 pacientes. O único paciente que não recebeu HCQ com remdesivir (paciente 4) não apresentou aumento dos níveis de ALT/AST. Em nenhum caso, o remdesivir foi descontinuado por causa de lesão hepática. No paciente 1, o remdesivir foi retirado no dia 5 por causa de torsade de pointes que necessitou de ressuscitação cardíaca, enquanto o paciente 3 morreu no dia 5 da terapia com remdesivir. O resultado final foi positivo em 4/5 pacientes. Embora a infecção por SARS-CoV-2 possa causar elevação da aminotransferase, 4 de 5 pacientes apresentaram níveis normais ou ligeiramente elevados de AST/ALT no início do tratamento, sugerindo um papel direto do remdesivir na toxicidade hepatocelular. Os autores concluem que o remdesvir pode ser usado com monitoramento cuidadoso da função hepática e com cautela em indivíduos com doença hepática prévia.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. São limitações do estudo não descrever as características demográficas dos pacientes, nem seu estado no momento da admissão hospitalar. Ademais, cabe destacar que relatos de casos não são estudos robustos para tomada de decisões.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Tanto a cloroquina (CQ) quanto a hidroxicloroquina (HCQ) ganharam considerável atenção da mídia como possíveis terapias para a COVID-19. No entanto, a superdosagem de ambos os medicamentos pode causar efeitos graves e potencialmente fatais. Prevendo que os sistemas de emergência em saúde possam observar um aumento nos casos de toxicidade aguda e crônica por CQ e/ou HCQ, os autores apresentam uma revisão breve da farmacologia da CQ e da HCQ, manifestações de toxicidade e considerações sobre o tratamento. Estruturalmente relacionadas, a CQ e a HCQ têm sido historicamente utilizadas para profilaxia ou tratamento da malária e compartilham muitas propriedades terapêuticas e farmacocinéticas. Tanto a CQ quanto a HCQ interferem em vários processos intracelulares, resultando em efeitos antimaláricos, anti-inflamatórios e imunomoduladores. Os efeitos anti-inflamatórios são mais pronunciados na HCQ, tornando-o útil no tratamento da artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. A CQ e a HCQ administradas por via oral são absorvidas rápida e completamente no trato gastrointestinal e atingem seus níveis máximos no sangue cerca de 1-3 horas após ingestão. Tanto a CQ quanto a HCQ são metabolizadas pelas enzimas do citocromo (CYP) P450. Portanto, o uso concomitante de inibidores do CYP2C8 (clopidogrel, gemfibrozil) e CYP3A4/5 (antifúngicos azólicos, ciprofloxacina, diltiazem, macrolídeos, verapamil) pode aumentar os níveis sanguíneos dessas duas drogas. A CQ e a HCQ são derivados estruturais do quinino e compartilham mecanismos fisiopatológicos de toxicidade cardiovascular direta através do bloqueio dos canais de sódio e de potássio voltagem-dependentes, resultando em prolongamento dos intervalos QRS e QT. Além disso, elas podem promover hipotensão e choque cardiogênico devidos a um efeito cardiodepressivo direto. É comum a manifestação de hipocalemia, especialmente em superdosagem aguda de CQ, e provavelmente devido a uma mudança intracelular da concentração de potássio. Também se observa bloqueio atrioventricular e aparecimento de ondas U. Podem ocorrer disritmias cardíacas, incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e torsade de pointes. A manifestação de intoxicação por CQ ou HCQ é rápida e potencialmente fatal. Efeitos graves foram associados à ingestão de 5 gramas ou mais de CQ, incluindo pressão arterial sistólica menor que 80 mmHg, duração do QRS de 120 milissegundos ou mais e hipocalemia (menos de 3 mmol/L). Concentrações séricas de CQ superiores a 8 mcg/mL também foram associadas a envenenamento grave. Também foram descritas em intoxicações agudas, depressão respiratória, depressão do sistema nervoso central, e convulsões. Os efeitos cardiovasculares da CQ e da HCQ são a principal causa da mortalidade induzida pela intoxicação com as duas drogas. Apesar dos efeitos graves observados na ingestão de grandes quantidades, a CQ e a HCQ são geralmente bem tolerados em doses terapêuticas com efeitos adversos leves. Os efeitos comuns são náusea, diarreia, anorexia, cãibras abdominais, erupção cutânea e alopecia. Raramente, observa-se surdez neurossensorial, distúrbios visuais, opacidades da córnea e retinopatia irreversível, que podem ocorrer com doses cumulativas superiores a 100 gramas, o que geralmente ocorre quando a CQ e a HCQ são usadas como anti-inflamatórios. Além disso, agranulocitose, anemia aplástica, reações de hipersensibilidade, hepatite, miopatia, neuropatia e cardiomiopatia foram relatados com decorrentes do uso crônico. Ambas também podem atuar como produtoras de espécies reativas de oxigênio, resultando em hemólise em pacientes com deficiência de G6PD. O tratamento para casos de intoxicação severa e evidência de choque por CQ e HCL inclui descontaminação gastrointestinal agressiva, bicarbonato de sódio para aumento do intervalo QRS, diazepam e epinefrina em altas doses.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foi usada ferramenta para avaliação da revisão descritiva. No entanto, em leitura crítica,observou-se que os autores conseguiram reunir uma série de informações relevantes relativas à composição, farmacologia e efeitos do uso de CQ e HCQ. Apesar de chamar a atenção para os potenciais casos de intoxicação grave pelo uso de CQ e HCQ, os autores reforçam que o uso monitorado da CQ e da HCQ são geralmente bem tolerados e com efeitos adversos leves.

REMDESIVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *IRÃ, CANADÁ E ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesse estudo, os autores fornecem uma revisão das descobertas mais recentes relacionadas à eficácia e segurança do remdesivir no tratamento da COVID-19. Inicialmente, o remdesivir foi administrado para uso compassivo em pacientes com COVID-19. Evidência de possível eficácia surgiu pela primeira vez em dois relatos de casos que mostraram resultados satisfatórios de tratamento relativamente tardio com remdesivir, devido à piora do quadro clínico do paciente. Em outro estudo, os autores apontaram melhora clínica em 68% dos 53 pacientes tratados com essa terapia. O primeiro ensaio clínico com remdesivir demonstrou não haver diferença significativa entre o grupo teste e o grupo controle. Nesse estudo randomizado, duplo-cego e controlado, realizado em 10 hospitais chineses, a mediana de dias para melhora clínica observada nos pacientes que tomaram remdesivir foi de 21 dias contra 23 dias do grupo controle. Em outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, observou-se que o grupo remdesivir obteve recuperação 31% mais rápida do que aqueles que receberam placebo (mediana: 11 *vs.* 15; $p < 0,001$). A mortalidade no grupo remdesivir foi de 8,0%, o que foi numericamente, mas não significativamente, menor que a taxa de mortalidade de 11,6% do grupo controle ($p = 0,059$). No momento da publicação desse estudo, os autores relataram que haviam sete ensaios clínicos em andamento para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir no tratamento da COVID-19. Os autores concluíram que, enquanto se espera um medicamento capaz de tratar essa enfermidade, medidas não farmacológicas como distanciamento social, identificação e isolamento dos casos de COVID-19, além de rastreamento e quarentena de seus contatos e aderência à higiene das mãos, são de extrema importância nessa batalha.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Trata-se de uma breve revisão sobre o uso de remdesivir no tratamento de pacientes com COVID-19. Em leitura crítica, percebe-se que o artigo é bem estruturado e detalhado. No entanto, os autores não relatam como, onde e quais foram os critérios de inclusão dos estudos que fizeram parte dessa revisão.

HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ *BRASIL*

Os autores apresentam neste artigo uma proposta de protocolo de tratamento precoce para pacientes com COVID-19 na Unidade Básica de Saúde (UBS), baseado na revisão narrativa da literatura até 13 de junho de 2020. O levantamento dos estudos ocorreu na base PubMed, por meio dos descritores COVID-19, hydroxychloroquine e chloroquine. Foram selecionados cinco artigos, dos 645 artigos encontrados, por abordarem o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina no tratamento da fase precoce da COVID-19. O primeiro estudo trata de um relato de mais de 100 casos de pacientes tratados com cloroquina 500 mg, de 12/12 horas, por via oral para pneumonia por SARS-Cov-2. Os pacientes que receberam cloroquina apresentaram melhora significativa dos sintomas e da imagem radiobiológica em comparação aos controles que não utilizaram. No entanto, nesse estudo, os autores não apresentaram as taxas de complicações e a taxa de mortalidade, bem como os detalhes clínicos dos pacientes de cada grupo. Outro estudo, randomizado, incluiu 62 pacientes e avaliou a administração de hidroxicloroquina 400 mg/dia, por cinco dias, ou placebo em pacientes com COVID-19. Os achados mostraram que a recuperação da tosse e da febre foi mais rápida no grupo de intervenção com hidroxicloroquina. Ademais, a melhora radiobiológica da pneumonia no grupo de intervenção foi de 80,6% e, no de controle, 54,5%. Um pequeno estudo observacional francês avaliou o uso da hidroxicloroquina 600mg/dia, associada ou não a azitromicina, em 20 pacientes. Os resultados demonstraram que a hidroxicloroquina foi capaz de eliminar 100% do vírus, avaliado pelo método de RT-PCR com amostra de *swab* nasofaríngeo. Entretanto, não foram relatados outros desfechos importantes, como mortalidade e dias de internação. Em outro estudo observacional não controlado, com uma coorte de 80 pacientes com infecção relativamente leve e tratados com uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina (posologia não descrita), por um período de pelo menos três dias, todos os pacientes melhoraram clinicamente, exceto um paciente de 86 anos que foi a óbito e um paciente de 74 anos que ainda estava em terapia intensiva. Ademais, os autores desta coorte relataram que os pacientes puderam receber alta rapidamente da unidade de doença infecciosa, com um tempo médio de permanência de cinco dias. O principal estudo publicado até a data desta revisão avaliou o tratamento precoce na Fase I da COVID-19 em 1.061 casos positivos para SARS-CoV-2 por RT-PCR colhido de *swab* nasal, tratados por pelo menos três dias com hidroxicloroquina (200 mg três vezes ao dia, por dez dias) e azitromicina (500 mg no primeiro dia, seguido por 250 mg por dia nos quatro dias subsequentes). O clareamento viral, determinado por RT-PCR, ocorreu em 973 pacientes em 10 dias (91,7%). O resultado clínico adverso (admissão na Unidade de Terapia Intensiva - UTI, óbito ou hospitalização por 10 dias ou mais) foi observado em 46 pacientes (4,3%) e 8 foram a óbito (0,75%, com idades de 74 a 95 anos). Todas as mortes resultaram de insuficiência respiratória e não de toxicidade cardíaca, e um total de 2,3% dos pacientes relatou eventos adversos leves (sintomas gastrointestinais ou cutâneos, dor de cabeça, insônia e visão turva transitória). Baseado nesses achados, os autores deste artigo propuseram um protocolo de tratamento composto pelos seguintes medicamentos: Hidroxicloroquina (1° dia: 400 mg, VO, de 12/12 horas; 2° ao 7° dia: 400 mg, VO, 1x/dia) + Azitromicina (1° ao 5° dia: 500 mg, VO, 1x/dia). Concluindo, os autores relatam não existir evidência nível 1A de que a associação de cloroquina ou hidroxicloroquina e azitromicina seja efetiva no tratamento da COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foram adotadas ferramentas para se avaliar a qualidade metodológica da revisão narrativa. Em leitura crítica, observou-se que os autores se basearam em estudos observacionais que envolveram poucos pacientes, com exceção do último trabalho que incluiu 1.061 pacientes. Além disso, parâmetros demográficos e genéticos não foram apresentados como possíveis causadores de vieses. Dessa forma, o presente estudo apresenta limitação, pois nenhum estudo randomizado com metodologia adequada, utilizando hidroxicloroquina ou cloroquina na Fase 1 da COVID-19, foi publicado ainda.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL

REFERÊNCIAS

1. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 31 July 2020.** Disponível: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso: 28/07/2020.
2. Mitjà O, Ubals M, Corbacho-Monné M, *et al.* **A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Prevention of Covid-19 Transmission and Disease.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20157651.
3. Sakoulas G, Geriak M, Kullar R, Greenwood K, Habib M, Vyas A, *et al.* **Intravenous immunoglobulin (IVIG) significantly reduces respiratory morbidity in COVID-19 pneumonia: a prospective randomized trial.** medRxiv. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20157891
4. Díaz Y, Ramos-Suzarte M, Martín Y *et al.* **Use of a humanized anti-CD6 monoclonal antibody (itolizumab) in elderly patients with moderate COVID-19.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.24.20153833
5. Keske S, Tekin S, *et al.* **Appropriate use of Tocilizumab in COVID-19 Infection, 2020.** International Journal of Infectious Diseases, https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.036
6. Pang J, Xu F, Aondio G, *et al.* **Efficacy and tolerability of bevacizumab 2 in patients with severe Covid -19.** MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.26.20159756
7. Sinha P, Mostaghim A, Bielick CG, McLaughlin A, Hamer DH, Wetzler L, *et al.* **Early administration of Interleukin-6 inhibitors for patients with severe Covid-19 disease is associated with decreased intubation, reduced mortality, and increased discharge.** International Journal of Infectious Diseases. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.023.
8. Montastruc F, Thuriot S, Durrieu G, Hepatic disorders with the use of remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19), Clinical Gastroenterology and Hepatology (2020), doi: https://doi.**org/10.1016/j.cgh.2020.07.050.**
9. Zampino R, Mele F, Florio LL, Bertolino L, Andini R, Galdo M, *et al.* **Liver injury in remdesivir-treated COVID-19 patients.** Hepatol Int [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s12072-020-10077-3
10. Lebin JA & LeSaint KT. **Brief Review of Chloroquine and Hydroxychloroquine Toxicity and Management, 2020.** Western Journal of Emergency Medicine, Volume 21, no. 4. DOI: 10.5811/westjem.2020.5.47810
11. Nili A, Farbod A, Neishabouri A, *et al.* **Remdesivir: A beacon of hope from Ebola virus disease to COVID-19.** Rev Med Virol. 2020;e2133. Doi: https://doi.org/10.1002/rmv.2133
12. Vieira S, Fontinele D, Barjud M *et al.* **Tratamento precoce para COVID-19 baseado em evidência científica.** Rev Bras Promoç Saúde. 2020; 33:10993. DOI: 10.5020/18061230.2020.10993
13. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 84: busca realizada em 31 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04495101/Espanha	Frações do sangue ou plasma exceto gamaglobulina	Prolastina (Inibidor da alfa1-proteinase)	Tratamento padrão	Recrutando	31/07/2020	Instituto Grifols, S.A.; Grifols Therapeutics LLC
2	NCT04494724/EUA	Anticorpo monoclonal (anti IL-6)	Clazakizumab	Placebo	Recrutando	31/07/2020	The Methodist Hospital System
3	NCT04494984/ Argentina	Imunoterapia	Soro hiperimune equino (INM005)	Placebo	Recrutando	31/07/2020	Inmunova S.A.
4	NCT04494646/EUA	Droga investigacional para síndrome de Alport (causa de doença renal crônica)	Bardoxolona metílico	Placebo	Ainda não recrutando	31/07/2020	NYU Langone Health; Reata Pharmaceuticals, Inc.
5	NCT04494399/Hong Kong	Imunomodulador e Antiviral	Interferon beta-1b + Ribavirin	Tratamento padrão	Recrutando	31/07/2020	The University of Hong Kong; Hospital Authority, Hong Kong
6	NCT04494386/EUA	Terapia celular	Células-tronco do revestimento do cordão umbilical (ULSC)	Placebo	Recrutando	31/07/2020	Restem, LLC.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136 PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás- IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study- The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study- Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro- IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul- UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda- EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará- PROPESQ/UFC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL